

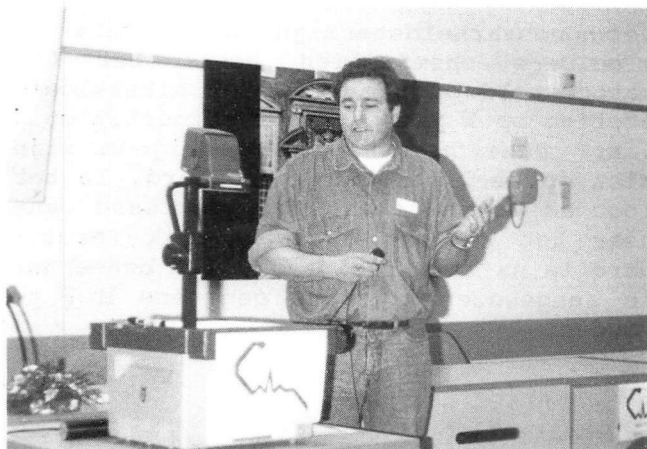


THEMAMIDDAG STANDAARDISERING, 12 APRIL 1994, JAARBEURS, UTRECHT.

Van de redactie.

Op 12 april jongstleden heeft een themamiddag van de vereniging plaatsgevonden met als thema standaardisering. De opkomst was groot, maar voor degenen die niet in staat waren te komen volgt hier een samenvatting.

De middag werd geopend door de voorzitter van de uitgedunde activiteiten commissie, Jacques v.d. Heyden. Hij bedankte de vertrekkende leden van de commissie, Corrie Haring en Henk Scholing voor de getoonde inzet.



De voorzitter van de analyse commissie, **dhr. H. van As** (Academisch Ziekenhuis Maastricht), hield een voordracht met als titel: 'Bewustwording, voorbeelden, voor- en nadelen van standaardisatie'. Daarin stelde hij zichzelf en het publiek de vraag of we moeten standaardiseren en zo ja, volgens welk model. Het doel van de standaardisatie moet in elk geval het verhogen van de kwaliteit zijn. Daarbij kun je je afvragen hoe de kwaliteit beoordeeld kan worden. Tot op heden worden de analyseresultaten getoetst door de KKGt, maar beter zou zijn de totale kwaliteit te beoordelen, dus de kwaliteit van de totale procesgang. Hiervoor moet het totale proces vastlig-

gen en daarmee komen we weer bij het kwaliteitshandboek terecht. Dhr. v. As pleit ervoor niet zelf aan een handboek te beginnen, maar uit te gaan van het handboek van de CCKL. Daarnaast zijn veel lab's zelf al een eind op weg met het schrijven van handboeken. Het zou goed zijn om al deze ideeën samen te voegen, waarbij de analyse commissie een coördinerende taak zou moeten hebben. De werkvoorschriften conform Groningen zijn een heel goed voorbeeld van standaardisatie: hiermee wordt de uitwisseling van gegevens vergemakkelijkt.



De tweede spreker, **dhr. D. Touw** (apotheker bij Apotheek Haagse Ziekenhuizen), behandelde de protocollering van stabiliteitsonderzoek van geneesmiddelen in waterige oplossingen. Dit is een protocol ontwikkeld door de NVZA-CAT (Commissie Analyse en Toxicologie), wat het doel heeft de houdbaarheidsonderzoeken in Nederland te standaardiseren, zodat resultaten onderling vergelijkbaar zijn. In het protocol wordt stabiliteit gedefinieerd als het voldoen aan bepaalde kwaliteitseisen gedurende een bepaalde termijn, waarbij het gehalte bij goedkeuren tussen 95 en 105% dient te liggen en tijdens de houdbaarheidstermijn tussen 90 en 110%. Het stabiliteitsonderzoek bestaat uit 4 fasen: een oriënterend preformuleringsonderzoek, de definitieve formulering van het preparaat, een versneld houdbaarheidsonderzoek bij 3 temperaturen en een shelf-live onderzoek. In de eerste twee fasen zal moeten worden gekeken naar de toxiciteit van het ontledingsprodukt, de invloed van pH, de ionsterkte, hulpstoffen, oxidatie enz.

In de derde fase is het van belang dat er een meetbare ontleding in een kort tijdsbestek optreedt, waarbij rekening moet worden gehouden met het feit dat de ontledingskinetiek bij hogere temperatuur kan veranderen. Uit dit onderzoek volgt een voorspelling over de houdbaarheid. Dit proces moet altijd gevolgd worden door een shelf-live onderzoek. Dit protocol is zowel voor apotheker als analist een zeer bruikbaar handvat en dient op elk apotheek lab aanwezig te zijn.



Mevr. C. Haring liet zien hoe men op het lab van de AHZ in tien jaar tijd tot een onderhoud- en beheersysteem van apparatuur is gekomen. Tien jaar geleden kwam een discussie op gang over GLP, waarna in 1988 op het AHZ werd vastgesteld dat er voor elk apparaat een nederlandstalig voorschrift moest komen waarin eisen worden gesteld aan gebruik, testen, ijken, onderhoud, enz.

Thans is er voor elk apparaat een registratieformulier waarop het apparaat omschreven wordt. Hierin worden onderwerpen als het AHZ-registratienummer, de leverancier, datum ontvangst, vrijgifte voor gebruik, bijzonderheden en datum buiten gebruik vermeld. Het is erg belangrijk om tijd uit te trekken voor preventief onderhoud, dit bespaart veel tijd en ergernis.

Dhr. H. Groenewegen vertelde hoe men op het LNA door een verhuizing min of meer gedwongen werd tot het opzetten van een reagentiabeheersysteem, hetgeen nu zeer naar tevredenheid funktioneert. Het reagentiabeheersysteem bevat een logboek

waarin alles over het reagens is terug te vinden: eenduidige identificatie, bereidingsvoorschrift, kwaliteit van de chemicaliën, houdbaarheid, bewaarcondities, veiligheidsinformatie, historie en eventueel het oplosmiddel indien dit anders is dan water.



De houdbaarheidstermijn voor vaste en vloeibare chemicaliën heeft het LNA vastgesteld op 5 jaar, voor titervloeistoffen op 1 jaar en voor reagentia op 2 jaar. Deze houdbaarheidstermijnen zijn niet op de literatuur gebaseerd. In het logboek wordt tevens geregistreerd wanneer het reagens daadwerkelijk verwijderd is na de vervaldatum, één beheerder is aangewezen om alle gegevens bij te houden.



De standaardisering van de bereiding van vriesdroogstandaarden op het lab van het Academisch ziekenhuis Groningen werd

toegelicht door **mevr. A. v.d. Mei**. Het AZG heeft 83 verschillende vriesdroogstandaarden in gebruik, waarvan steeds een voorraad voor 5 jaar tegelijkertijd geproduceerd wordt. Voor elke standaard is een geautoriseerd voorschrift. Een algemene werkwijze is gedefinieerd: bij elke bereiding wordt uitgegaan van een geregistreerde zuivere grondstof. Deze wordt voor de bereiding van de vriesdroogstandaard op zuiverheid en/of ontleding gecontroleerd en 24 uur gedroogd in een exsiccator. De pipetten worden voor gebruik gecontroleerd. De oplossing wordt bij voorkeur gemaakt in water, zuur of base, waarbij er maximaal 5% van het oplosmiddel in de serumoplossing terecht mag komen. Van 10% van de flesjes wordt de inhoud na vriesdrogen bepaald, hiermee wordt de theoretische waarde berekend. Na het vriesdrogen wordt m.b.v. Karl Fisher het watergehalte bepaald, dit mag maximaal 1% bedragen. Het gehalte wordt gecontroleerd met de gebruikelijke methode en vergeleken met de oude charge i.v.m. de houdbaarheid. De houdbaarheid wordt in het algemeen op twee jaar vastgesteld. De vriesdroogstandaarden zijn i.h.a. beter houdbaar dan ingevroren standaarden. Het opzetten van dit systeem heeft erg veel tijd gekost, maar de geïnvesteerde tijd weegt wel op tegen het gebruiksgemak en de grotere betrouwbaarheid.



Dhr. J. IJmker vertelde vervolgens hoe de organisatie van anti-depressiva bepalingen op het lab van de AZG geregeld is. Het gaat hierbij om zeer grote series, 2 maal per week zo'n 15 monsters, waarbij zeer veel verschillende stoffen

aangevraagd worden. De voorbereiding is zeer belangrijk. M.b.v. de werkvoorschriften worden op werklijsten verschillende gegevens genoteerd, zoals: de hoeveelheid gebruikt serum, de flow, de golflengte e.d. Het voordeel van deze werklijsten is dat het werk goed over te dragen is. Bij deze bepaling wordt gebruik gemaakt van een drie-staps extractie, waarmee zeer schone extracten verkregen worden. Alle resultaten worden van de integrator doorgezonden naar de computer waarmee de resultaten verwerkt kunnen worden. De resultaten van de controles die iedere serie worden meegenomen, worden geregistreerd in de computer.



Op het lab van het Academisch Ziekenhuis Maastricht worden de anti-depressiva op een zeer aparte manier bepaald, zo vertelde **dhr. J. v.d. Heyden**, namelijk met een waterig HPLC straight phase systeem. Dit systeem is gestart n.a.v. de behandeling van prins Claus met ludiomil en anafranil: deze behandeling raakte vervolgens erg in de mode. Het AZM was echter niet in staat deze combinatie te bepalen. Vervolgens werd gezocht naar een andere methode. Nu wordt gebruik gemaakt van een silica kolom in combinatie met een gebufferde waterige fase, dit werkt als een kationenwisselaar. De tricyclische antidepressiva bestaan uit primaire, secundaire en tertiaire amines. Bij een hogere kationenconcentratie in de mobiele fase zullen de componenten eerder van de kolom komen, waarbij de aard van het kation invloed heeft op de scheiding. Het anion is ook van invloed omdat dit een complex kan aangaan met de

aminen. De mobiele fase moet voor minimaal 80% uit methanol bestaan en moet verzadigd worden met n-hexaan. Het voordeel van dit systeem boven andere straight phase systemen is dat de solvent cut off veel lager is zodat er bij 225 nm gemeten kan worden.

Tussen de voordrachten door kwam steeds een goede discussie op gang, die echter door de voorzitter meedogenloos werd afgekapt met de mededeling dat er aan het eind van de middag gelegenheid zou zijn om te discussieren. Helaas was hier aan het eind van de middag nog maar weinig tijd voor. Resumerend: een zeer geslaagde middag, met complimenten aan de analysecommissie.